



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Sobrevida asociada a la resección quirúrgica de los
gliomas de alto grado operados en el Departamento de
Neurocirugía del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el
periodo 2011-2012**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Neurocirugía

AUTOR

Rolando Eladio Lovatón Espadín

LIMA – PERÚ
2013

**Dedicado a mis queridos padres y hermana
por su cariño inmenso y a mis pacientes, que estando en el
cielo, me siguen enseñando**

INDICE

CAPITULO I: DATOS GENERALES.....	4
CAPITULO II: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.....	5
CAPITULO III: METODOLOGIA.....	10
CAPITULO IV: RESULTADOS.....	14
CAPITULO V: DISCUSION.....	27
CAPITULO VI: LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	30
CAPITULO VII: CONCLUSIONES.....	31
CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFIA.....	32
CAPITULO IX: ANEXOS.....	34

CAPITULO I: DATOS GENERALES

1.1 TITULO

SOBREVIDA ASOCIADA A LA RESECCION QUIRURGICA DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO OPERADOS EN EL DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGIA DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO 2011-2012.

1.2 AREA DE INVESTIGACION

NEUROCIRUGIA –TUMORES CEREBRALES

1.3 AUTOR

ROLANDO ELADIO LOVATON ESPADIN (MEDICO- RESIDENTE)

1.4 ASESOR:

Dr. LUIS MIGUEL ALVAREZ SIMONETTI

1.5 INSTITUCION

HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

1.6 ENTIDADES O PERSONAS PARA LA COORDINACION DEL PROYECTO

DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGIA-HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

1.7 DURACION

04 MESES

1.8 CLAVE DE PROYECTO

GLIOMAS-SOBREVIDA-RESECCION

TITULO: SOBREVIDA ASOCIADA A LA RESECCION QUIRURGICA DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO OPERADOS EN EL DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGIA DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO 2011-2012

RESUMEN

Introducción: Los gliomas de alto grado constituyen la causa más frecuente de tumores cerebrales malignos primarios, que afectan dramáticamente la esperanza de vida de los pacientes que lo padecen. El tratamiento es multidisciplinario que incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia. A pesar de los avances en el tratamiento la sobrevida media es de 14 meses. En el Perú no existen datos sobre la sobrevida de los pacientes con glioma de alto grado asociada a la resección quirúrgica que se realiza en nuestro medio. **Objetivo:** Determinar la sobrevida asociada a la resección quirúrgica de los pacientes con gliomas de alto grado operados en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2011-2012. **Diseño:** Diseño analítico retrospectivo. **Lugar:** Departamento de Neurocirugía del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. **Participantes:** pacientes operados de glioma de alto grado en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2011-2012. **Intervenciones:** No. **Principales medidas de resultados:** Gráficas, tablas y curvas de sobrevida de Kaplan- Meier **Resultados:** De un total de 60 pacientes, 54% fueron varones, grupo etáreo más afectado fue por encima de los 50 años, glioblastoma multiforme fue el glioma de alto grado más frecuente. La media de sobrevida fue de 11.8 meses. La resección total, bajo los criterios del estudio, se logra en un 38 %. No hubo diferencias en la sobrevida con respecto al grado de resección quirúrgica realizada. **Conclusiones:** El grado de resección quirúrgica no influye en la sobrevida de los pacientes operados de glioma de alto grado en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo enero 2011- mayo 2012. No recibir tratamiento adyuvante (radioterapia-quimioterapia) es el principal factor que influye negativamente en la sobrevida de los pacientes.

Palabras Claves: gliomas, sobrevida, resección.

Title: Survival associated with surgical resection in patients with high-grade glioma from the Department of Neurosurgery at Hospital Edgardo Rebagliati Martins for the period 2011-2012 (Lima-Peru)

Summary

Introduction: High-grade gliomas constitute the leading cause of primary malignant brain tumors that affect dramatically the life expectancy of patients. In spite of current advances in therapeutics, the mean survival is 14 months. In Peru, there is not available data regarding the survival of patients with high-grade glioma associated with the degree of surgical resection. **Aim:** Determine the survival associated with the surgical resection in patients with high-grade glioma that underwent surgery in the Department of Neurosurgery at Hospital Edgardo Rebagliati Martins for the period 2011-2012. **Study Design:** Retrospective analytic design. **Location:** Hospital Edgardo Rebagliati Martins – Department of Neurosurgery. **Study population:** Patients with high-grade glioma that underwent surgery in the Department of Neurosurgery at Hospital Edgardo Rebagliati Martins for the period 2011-2012. **Interventions:** No. **Main result measurements:** Graphics, tables and Kaplan-Meier Survival Curves. **Results:** The total number of patients was 60. 54% were male; the age group more than 50 years old was the most affected. Glioblastoma Multiforme was the most common diagnosis. Mean survival was 11.8 months. The rate of gross total resection was 38%. No difference in survival was found regarding the degree of surgical resection. **Conclusions:** The degree of surgical resection did not affect the survival of patients with high-grade glioma that underwent surgery in the Department of Neurosurgery at Hospital Edgardo Rebagliati Martins for the period 2011-2012. The main factor that affected the survival of patients was not to receive the adjuvant therapy (chemotherapy, radiotherapy).

Key words: gliomas, survival, resection.

CAPITULO II: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los gliomas de alto grado son de carácter agresivo e infiltrativo, que afectan dramáticamente la esperanza de vida de las personas que lo padecen. Su tratamiento es multidisciplinario, sin embargo, un tratamiento quirúrgico agresivo permite mejorar la sobrevida de los pacientes. No se sabe con exactitud el impacto del grado de resección quirúrgica realizado en nuestro medio en la sobrevida de los pacientes con glioma de alto grado.

2.1.1 DESCRIPCION DEL PROBLEMA

Los gliomas de alto grado plantean un desafío terapéutico debido a su naturaleza agresiva e infiltrativa que dificulta una resección quirúrgica total, la cual de lograrse puede ocasionar, en ciertos casos, secuelas importantes en detrimento de la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, sólo la mayor resección quirúrgica posible de estas lesiones seguida de tratamiento adyuvante (radioterapia /quimioterapia) logra un aumento en la sobrevida de estos pacientes.

Al no lograrse la resección quirúrgica total a veces en nuestro medio debido a la naturaleza infiltrativa, las limitaciones tecnológicas y a las complicaciones intraoperatorias no se conoce cuál es la sobrevida asociada con las resecciones quirúrgicas de los gliomas de alto grado realizados en nuestro Departamento de Neurocirugía.

2.1.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Los tumores cerebrales afectan a 30 de cada 100,000 personas. La frecuencia y el tipo de tumor predominante son diferentes en cada grupo étnico.

La denominación de gliomas de alto grado (grado III y IV de acuerdo a la clasificación OMS) se debe a las características microscópicas observadas, como el grado de atipia celular, necrosis, neovascularización y al número de las mitosis encontradas (1). De acuerdo a la clasificación de la OMS los gliomas de alto grado son: glioblastoma, glioblastoma de células gigantes, gliosarcoma, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, oligoastrocitoma anaplásico y el epéndimoma anaplásico.

Los gliomas de alto grado, principalmente el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme, representan el 50% de los tumores cerebrales y afectan aproximadamente 2-3 personas de cada 100,000 anualmente. Estos tumores son de naturaleza infiltrativa

y altamente agresivos que disminuyen dramáticamente la esperanza de vida de los paciente que lo padecen. Las mutaciones a nivel genético le confieren sus características (6), aunque se ha descubierto varias de éstas, no está claro su rol en muchos casos y el efecto en las diferentes vías intracelulares en las cuales los productos de estos genes participan.

Los gliomas de alto grado surgen de células neurales madres (neural stem cells) las cuales se encuentran en pequeños nichos en áreas especiales del cerebro, las cuales al sufrir ciertas mutaciones genéticas (7) cruciales dan origen a estos tumores. Las mutaciones del gen p53 producen una pérdida en la capacidad de la célula de reparar al DNA. Otras mutaciones como las del NF1, del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas tipo A y del gen del isocitrato deshidrogenasa han sido descritas, con un rol en el desarrollo de la enfermedad al momento parcialmente comprendido. La formación anormal y disfuncional de la vasculatura tumoral (9) y la invasión de las células tumorales a lo largo de los tractos de la sustancia blanca son considerados como los principales componentes de la dificultad para tratar estos tumores eficazmente (8).

2.1.3 FUNDAMENTOS

2.1.3.1 MARCO TEORICO

Los gliomas de alto grado son tumores que se originan en las células gliales del sistema nervioso central, siendo tumores agresivos e infiltrativos. Afectan principalmente a la población adulta no habiendo diferencia significativa entre ambos sexos.

Sus manifestaciones clínicas van a depender de su localización, aunque por lo general los pacientes afectados presentan síndrome de hipertensión endocraneana, crisis epiléptica y déficit motor. Algunas veces la enfermedad puede estar sin manifestación alguna hasta una etapa avanzada (infiltración amplia de áreas importantes del cerebro).

El tratamiento estándar de los gliomas de alto grado es el tratamiento multidisciplinario pero sobretodo el tratamiento es quirúrgico (2). La resección quirúrgica total es fundamental para aumentar la sobrevida de los pacientes, asociada a quimioterapia y radioterapia adyuvante post-quirúrgica (3,4). En el pasado el tratamiento quirúrgico se acompañaba de importantes secuelas que conducían a una baja calidad de vida. Actualmente se utilizan técnicas de mapeo cerebral intraoperatorio que permiten identificar durante el acto operatorio las áreas elocuentes del cerebro como el área del lenguaje, el área motora así como su relación de estas áreas con el tumor cerebral permitiendo una resección cerebral segura con menos secuelas postquirúrgicas. El uso de la neuronavegación nos permite identificar antes y durante la cirugía la relación

espacial que existe entre el tumor y el parénquima cerebral adyacente de esta manera se realiza un mejor planteamiento quirúrgico determinándose así el mejor abordaje por la localización y las características de la lesión.

La radioterapia (13,15) es parte del tratamiento adyuvante que se da tras una resección quirúrgica. La máxima resección posible permite un mejor efecto de la radioterapia en el control de la enfermedad aumentando la sobrevida de los pacientes.

La quimioterapia (14) es parte del manejo multidisciplinario de los gliomas, observándose una mejora en la sobrevida al asociarse con la radioterapia (5). La Temozolamida (10, 11,12), un agente que se administra por vía oral, ha demostrado buenos resultados y pocos efectos adversos cuando se le compara con otros fármacos utilizados en la quimioterapia.

Existen actualmente otros tratamientos, aún a un nivel experimental, como la terapia oncolítica la cual se espera pueda ayudar a mejorar la sobrevida de los pacientes con gliomas cerebrales de alto grado.

2.1.3.2 MARCO REFERENCIAL

Los gliomas de alto grado constituyen un diagnóstico devastador, que afecta notablemente la esperanza de vida de los pacientes que la padecen. Su manejo constituye un desafío para el neurocirujano. La naturaleza infiltrante, la angiogénesis y la localización hacen en ciertos casos dificultosa su resección.

No se conoce con exactitud la prevalencia de los gliomas de alto grado en nuestro país, salvo reportes de ciertos centros oncológicos especializados, aunque se estima que las características en nuestra población no difieren con las del resto del mundo.

Lograr una resección quirúrgica total es el objetivo del tratamiento de los gliomas para lograr mejores resultados con el tratamiento adyuvante y de esta manera mejorar la sobrevida, sin embargo, no se conoce en qué porcentaje de los procedimientos quirúrgicos realizados en nuestro medio para el tratamiento de los gliomas de alto grado se logra una resección completa. Además no se conoce la masa tumoral residual promedio que queda tras una resección parcial, su efecto en la respuesta al tratamiento adyuvante y su efecto en la sobrevida de los pacientes.

Por otro lado una resección quirúrgica agresiva puede causar una mayor secuela neurológica si no se realiza con sumo cuidado la exéresis tumoral en las áreas elocuentes, con un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes.

2.1.4 FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Cuál es la sobrevida asociada a la resección quirúrgica de los gliomas de alto grado operados en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2011-2012?

2.2 HIPOTESIS

Hipótesis nula: La mayor resección quirúrgica de los gliomas de alto grado no se asocia a una mayor sobrevida de los pacientes.

Hipótesis alternativa: La mayor resección quirúrgica de los gliomas de alto grado se asocia a una mayor sobrevida de los pacientes.

2.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

2.3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida asociada a la resección quirúrgica de los pacientes con gliomas de alto grado operados en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2011-2012.

2.3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el grado de resección quirúrgica realizada
- Determinar la sobrevida de los pacientes en meses
- Determinar el tipo anátomo-patológico de las muestras obtenidas.
- Determinar otros factores asociados a la sobrevida de los pacientes

2.4 EVALUACION DEL PROBLEMA

Se evaluará el problema a partir de datos epidemiológicos y clínicos recogidos de las historias clínicas. Además se evaluará los estudios de imágenes y los reportes anátomo-patológicos.

2.5 JUSTIFICACION E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

2.5.1 JUSTIFICACION LEGAL

Los gliomas de alto grado requieren de un tratamiento multidisciplinario. El grado de resección quirúrgica influye en la sobrevida de los pacientes por lo que buscamos saber el grado de resección quirúrgica de los gliomas de alto grado en nuestro medio.

2.5.2 JUSTIFICACION TEORICO-CIENTIFICO

Los gliomas de alto grado se caracterizan por un comportamiento agresivo. Su naturaleza infiltrativa hace difícil una resección quirúrgica total en algunos casos. El retraso en la aparición de la recurrencia tumoral, una mejor respuesta al tratamiento adyuvante y un incremento en la sobrevida están relacionados con el grado de las resecciones quirúrgicas realizadas.

2.5.3 JUSTIFICACION PRÁCTICA

Si se determina en el presente estudio que la resección quirúrgica influye en la sobrevida y en la respuesta al tratamiento adyuvante , se podría tomar medidas para realizar resecciones más amplias con menor secuela neurológica, logrando que los pacientes operados tengan una mejor calidad de vida.

CAPITULO III: METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio Retrospectivo

3.2 DISEÑO DE INVESTIGACION

Diseño analítico retrospectivo

El estudio se realizará a partir de la revisión de las historias clínicas y los informes de patología de los pacientes con gliomas de alto grado operados. Además se evaluará las imágenes antes y después del tratamiento quirúrgico.

3.3 MUESTRA DE ESTUDIO

La muestra lo constituyen todos aquellos pacientes operados de gliomas de alto grado en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2011-2012. Se excluyen otros tipos de neoplasias malignas primarias, metástasis cerebrales, biopsias cerebrales esterotáxicas y pacientes con craneotomías mas resección de tumor previos.

3.4 VARIABLES DEL ESTUDIO

3.4.1 INDEPENDIENTES:

-Resección Quirúrgica: se denominó resección total a la ausencia de la masa tumoral preoperatoria en una tomografía cerebral o resonancia magnética nuclear con contraste tomada entre el primer y tercer día del postoperatorio. La presencia de masa tumoral residual se denominó resección parcial.

-Edad: edad en años de los pacientes.

-Sexo: hombre o mujer.

-Diámetro tumoral: máximo diámetro tumoral encontrado en tomografía o resonancia magnética nuclear cerebral con contraste.

-Elocuencia: presencia o no del tumor en zona elocuente del cerebro.

-Característica Quística: presencia o no de un componente quístico, el cual debe ser la característica predominante del tumor y no como parte de la necrosis observada en estas lesiones.

-Índice de Karnofsky: escala que evalúa el grado de funcionabilidad de los pacientes antes de la cirugía.

-Sintomatología: cuadro clínico de ingreso a la emergencia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

-Tipo Histológico: tipo anátomo-patológico del glioma de alto grado operado.

-Déficit motor: presencia de un nuevo déficit motor o empeoramiento de un déficit motor previo con la cirugía.

-Tiempo de enfermedad: tiempo de inicio de las molestias al ingresar por la emergencia del hospital.

-Tratamiento adyuvante: recibir o no radioterapia y temozolamida después de la resección quirúrgica.

3.4.2 DEPENDIENTE:

Tiempo de supervivencia: se calculó en meses, desde la fecha de la primera cirugía hasta la fecha de fallecimiento del paciente.

3.5 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Indicador	Categoría	Escala
Tiempo de Sobrevida	Meses	1-28	Continua
Resección Quirúrgica	Grado de resección quirúrgica obtenida	- Total - Parcial	Nominal
Edad	Años	-Menor de 65 años -65 años a más	Intervalo
Sexo	Fenotipo	- Hombre - Mujer	Nominal
Diámetro tumoral	Diámetro tumoral máximo en centímetros antes de la cirugía	-7 cm a más -Menos de 7 cm	Intervalo
Elocuencia	Localización del tumor en área elocuente	-En área elocuente -No en área elocuente	Nominal
Característica Quística	Tumor de características quísticas en imágenes preoperatorias	-Quístico -No quístico	Nominal
Índice de Karnofsky	Escala de Karnofsky para valorar grado de funcionalidad de los pacientes	-50 o menos -60 a 100	Ordinal
Sintomatología	Cuadro clínico de ingreso	-Presencia de SHE y/o trastorno del sensorio más déficit motor -Síndrome aislado(epilepsia o déficit motor o SHE)	Nominal
Tipo Histológico	Características histológicas del tumor	-Glioblastoma Multiforme -Otros gliomas de alto grado	Nominal
Déficit motor	Fuerza motora del paciente	-Incremento de déficit previo o nuevo déficit motor -Mejoría o no empeoramiento del déficit motor previo	Nominal
Tiempo de enfermedad	Tiempo de inicio de sintomatología	-1 mes o menos -Más de 1 mes	Ordinal
Tratamiento adyuvante	Quimioterapia y radioterapia después de cirugía	-Con tratamiento -Sin tratamiento	Nominal

3.6 TECNICA Y METODO DE TRABAJO

Se revisarán las historias clínicas, los informes anátomo-patológicos y las neuroimágenes antes y después del acto operatorio.

3.7 TAREAS ESPECÍFICAS PARA EL LOGRO DE RESULTADOS, RECOLECCION DE DATOS Y OTROS

La recolección de datos estará a cargo del investigador a través de una ficha de recolección de datos.

3.8 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Una vez recolectados los datos se procederá a realizar una base de datos en excel, para luego realizar el análisis con el programa estadístico STATA 12; se aplicará el modelo de regresión de los riesgos proporcionales de COX, primero se hará análisis de cada variable obteniéndose el Hazard Ratio o razón de riesgo con un intervalo de confianza al 95%, para luego seleccionar las variables con las razones más importantes para el análisis multivariable. Cabe puntualizar que el modelo de los riesgos proporcionales de Cox se utiliza en los estudios de sobrevida para modelar los riesgos que afectan a la supervivencia de una población de sujetos.

CAPITULO IV: RESULTADOS

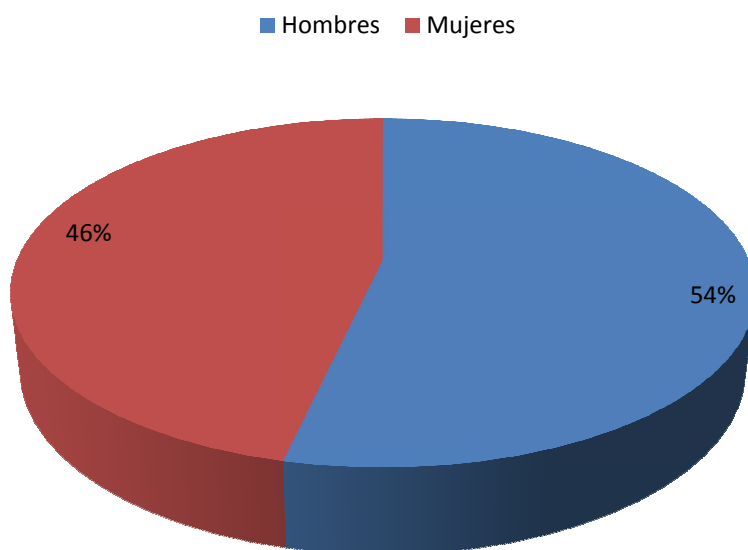
I. Características Generales de la población de estudio

En los años 2011 y 2012 fueron operados un total de 60 pacientes con diagnóstico anátomo-patológico de neoplasias malinas primarias de alto grado (Grado III-IV de acuerdo a la clasificación de la OMS). De este total de pacientes 2 pacientes fueron excluidos por tener diagnóstico de meduloblastoma, 1 paciente por haber sido operado previo al periodo de estudio según los datos obtenidos en su historia clínica y 1 paciente por haber sido operado en el periodo de estudio pero con diagnóstico de glioma de bajo grado inicialmente con progresión posterior a glioma de alto grado.

Dos pacientes tuvieron un informe de patología reportado como Astrocitoma grado II-III, los cuales se incluyó en el grupo de estudio como Astrocitoma grado III. Asimismo, dos paciente tuvieron reportes de patología informados como Neoplasia de Alto Grado- Glioma Alto Grado, sin especificar el tipo, los cuales fueron considerados como Astrocitoma grado III.

Después de esta selección de los pacientes de estudio se obtuvo un total de 56 pacientes con diagnóstico de patología de Glioma Grado III y IV operados en el periodo 2011-2012. Fueron 30 varones (54%) y 26 mujeres (46%) tal como se muestra en la Figura 1.

FIGURA 1. Distribución por sexo de los pacientes operados de glioma de alto grado 2011-2012



La edad promedio de nuestros pacientes fue de 54.23214 años con una desviación estándar de 18.28461, la edad mínima fue 14 años y la máxima fue de 82 años. La distribución por grupo etáreo se resume en la Tabla 1, Figura 2 y Figura 3.

TABLA 1. Distribución de pacientes por grupo etáreo.

Grupo Etáreo	Número
14-30	8
31-50	12
51-65	18
>65	18
Total	56

FIGURA 2. Distribución por grupo etáreo de los pacientes operados de glioma de alto grado 2011-2012.

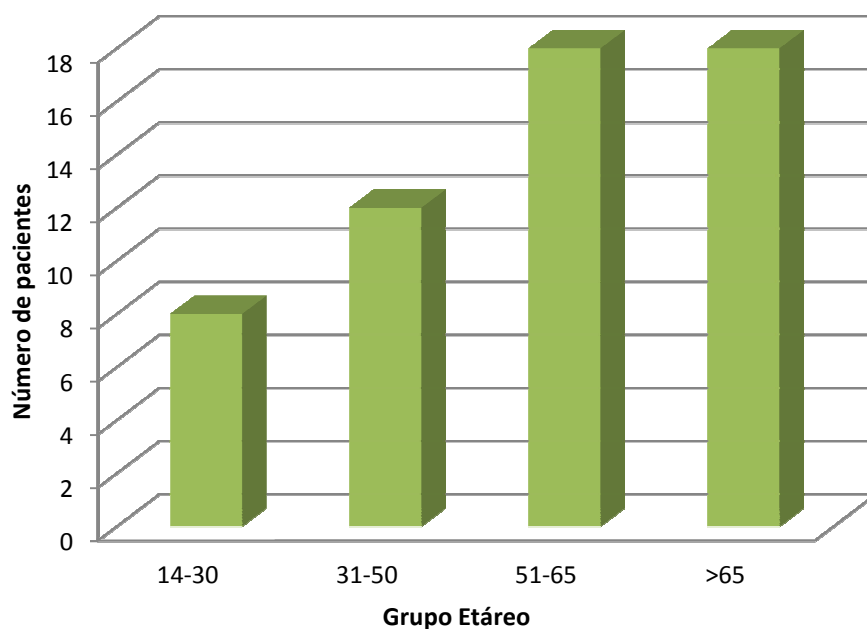
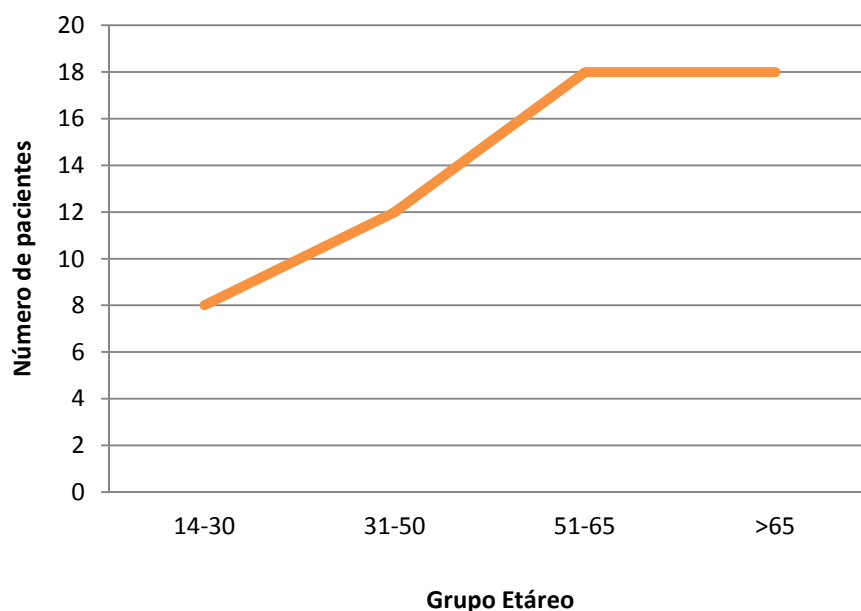


FIGURA 3. Gráfica lineal de la distribución de casos por grupo etáreo



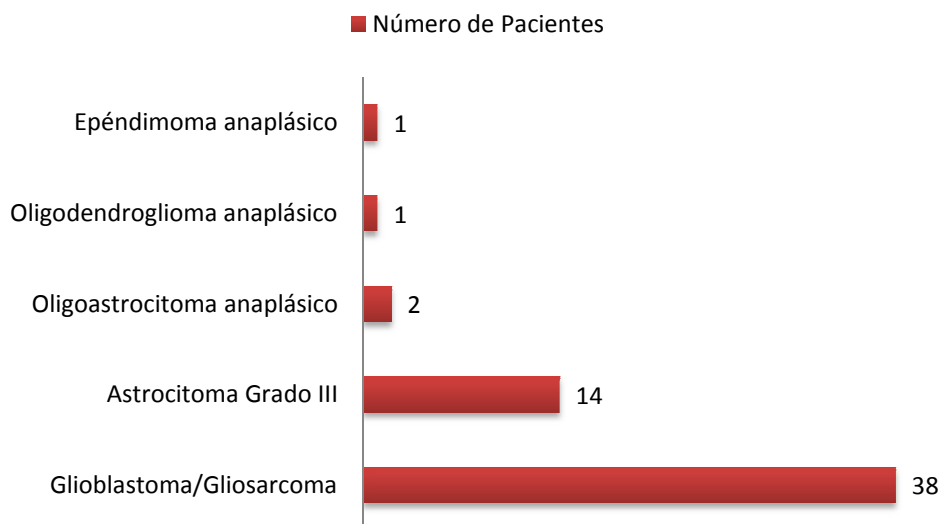
Los pacientes tuvieron los siguientes diagnósticos anátomo-patológicos: Glioblastoma Multiforme, Gliosarcoma, Astrocitoma Grado III, Oligoastrocitoma anaplásico, Epéndimoma anaplásico y Oligodendroglioma anaplásico. Fueron 38 pacientes con diagnóstico de Glioblastoma/ Gliosarcoma, 14 pacientes con diagnóstico de Astrocitoma Grado III, 2 pacientes con diagnóstico de Oligoastrocitoma anaplásico, 1 paciente con epéndimoma anaplásico y 1 paciente con oligodendroglioma anaplásico. Cabe señalar que se tuvo 1 paciente con gliosarcoma.

La Tabla 2 y la Figura 4 resumen las características anátomo-patológicas de nuestra población de estudio.

TABLA 2. Tipo histológico de los tumores operados.

Tipo Histológico	Número de Pacientes
Glioblastoma/Gliosarcoma	38
Astrocitoma Grado III	14
Oligoastrocitoma anaplásico	2
Oligodendroglioma anaplásico	1
Epéndimoma anaplásico	1
Total	56

FIGURA 4. Tipos de gliomas de alto grado operados.

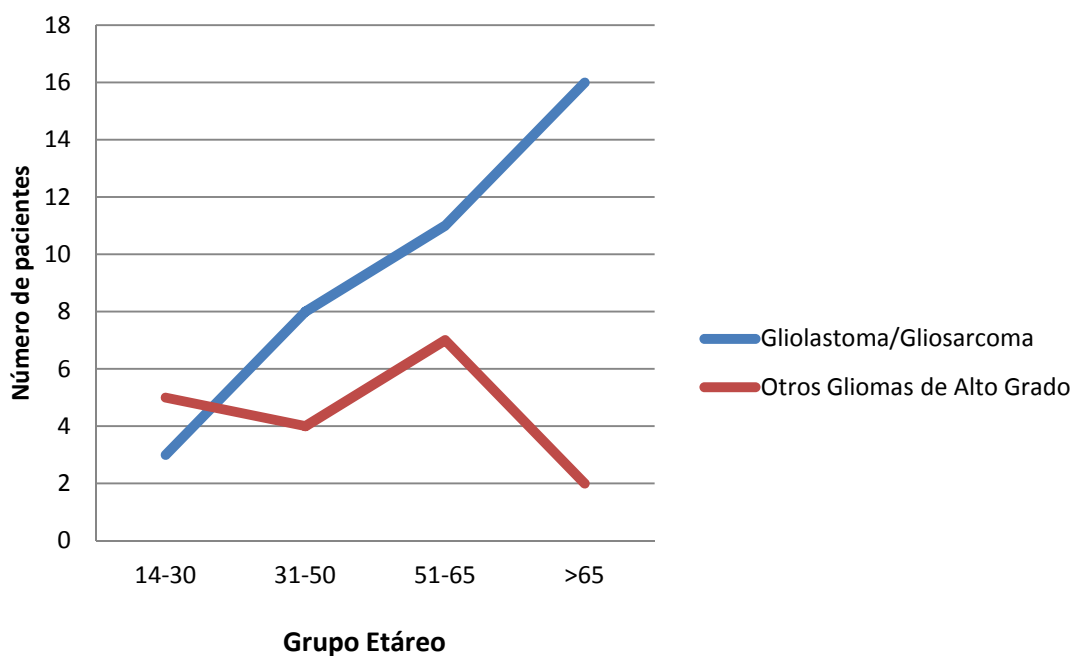


La tabla 3 y la figura 5 describen la frecuencia de los tipos anátomo-patológicos por grupo etáreo.

TABLA 3. Frecuencia de gliomas de alto grado por grupo etáreo

	Gliolastoma/Gliosarcoma	Otros Gliomas de Alto Grado
14-30	3	5
31-50	8	4
51-65	11	7
>65	16	2

FIGURA 5. Diagrama de distribución de casos por tipo tumoral y grupo etáreo

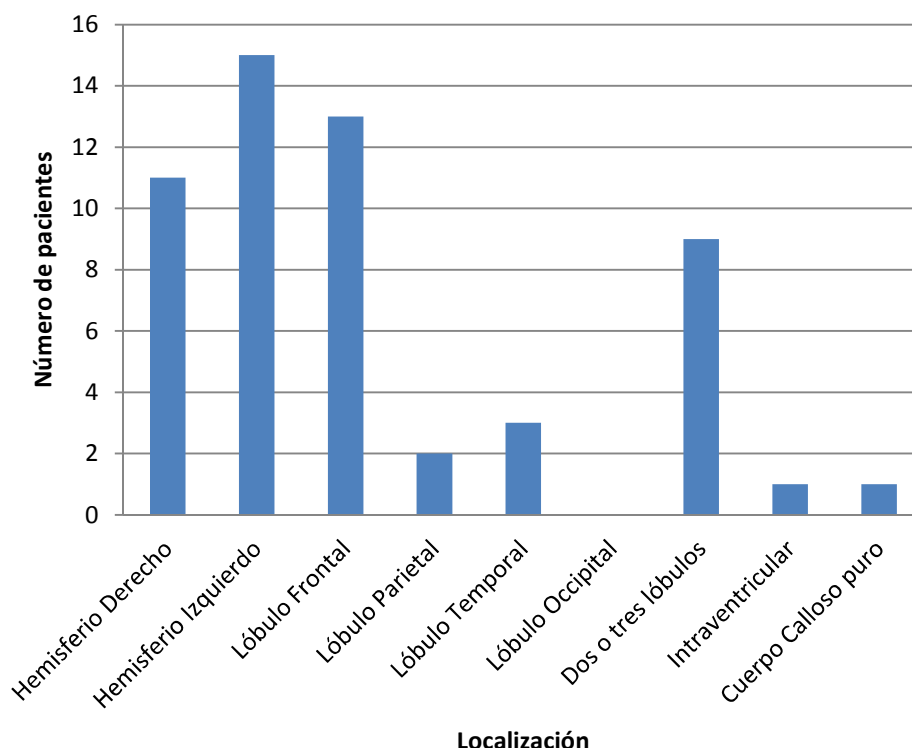


Para determinar las características imagenológicas de los tumores operados se revisó un total de 60 sobres de tomografía y de resonancia magnética nuclear cerebral. De un total de 29 pacientes se obtuvo sus imágenes para determinar la localización y extensión de las lesiones. La Tabla 4 y la Figura 6 muestran estos hallazgos.

TABLA 4. Características Imagenológicas de los tumores cerebrales operados

Ubicación	Número de pacientes	Porcentaje
Hemisferio Derecho	11	37.9%
Hemisferio Izquierdo	15	51.7%
Lóbulo Frontal	13	44.8%
Lóbulo Parietal	2	6.8%
Lóbulo Temporal	3	10.3%
Lóbulo Occipital	0	0%
Dos o tres lóbulos	9	31.3%
Intraventricular	1	3.4%
Cuerpo Calloso puro	1	3.4%

FIGURA 6. Localización de los gliomas de alto grado operados



De las historias clínicas que se pudo obtener, se logró tener información sobre los antecedentes patológicos en 33 pacientes. La tabla 5 resume por categorías los antecedentes patológicos de la población de estudio.

TABLA 5. Antecedentes Patológicos

Categoría	Número de pacientes	Porcentaje
Cardiovascular	12	36.3%
Pulmonar	1	3%
Endocrinológico	4	12.1%
Infeccioso	5	15.1%
Tumoral	4	12.1%
Hematológico	2	6%
Neurológico/Psiquiátrico	4	12.1%
Gastroenterológico	1	3%
Antecedente de TEC	4	12.1%
Alcoholismo, tabaquismo, drogas	2	6%

II. ANALISIS DE SOBREVIDA

Para el análisis de supervivencia seleccionamos aquellos pacientes operados desde enero 2011 hasta mayo 2012, considerando a aquellos pacientes que sobrevivían más allá del mes. Muertes antes del mes de cirugía la clasificamos como mortalidad postoperatoria inmediata, relacionada con los eventos de la cirugía en sí. Se eligió este periodo debido a que la gran mayoría de los fallecimientos se encontraban en este periodo; después de mayo 2012 la mayoría de pacientes operados seguía vivo hacia el final del estudio. Cabe enfatizar que los análisis de supervivencia se hacen con pacientes fallecidos. Fueron un total de 39 pacientes, 2 pacientes murieron antes del mes, haciendo una mortalidad postoperatoria inmediata de 5.1%. Finalmente 37 pacientes fueron al análisis de supervivencia, la tabla 6 resume las variables utilizadas en este análisis.

TABLA 6. Resumen de las variables utilizadas en el análisis de supervivencia

Sobrevivencia	Media:11.8 meses Desv.Estándar:6.94 Valor Mínimo:1.8 meses Valor Máximo:26 meses
Grado de resección	Parcial:61.91% Total:38.09%
Edad	Mayor de 65 años:35% Menor o igual de 65 años:65%
Sexo	Hombres: 51.3% Mujeres:48.7%
Diámetro Tumoral	7 cm. o más:15.3% Menos de 7 cm :84.7%
Elocuencia	En área elocuente:14.2% En área no elocuente:85.8%
Característica Quístico	Tumor No Quístico:85% Tumor Quístico:15%
Índice de Karnofsky	50 o menos:13.6% 60 o más:86.4%
Sintomatología	-Presencia de SHE y/o trastorno del sensorio más déficit motor : 47.6% -Síndrome aislado(epilepsia o déficit motor o SHE): 52.4%
Déficit motor	-Empeoramiento del déficit previo o nuevo déficit motor: 38% -Mejoría del déficit motor:62%
Tiempo de Enfermedad	Más de 1 mes :35% Menos de 1 mes:65%
Tratamiento adyuvante	Sin Tratamiento:28.5% Con Tratamiento :71.5%
Tipo Histológico	Glioblastoma/Gliosarcoma:62.1% Otros Gliomas de Alto Grado:37.9%

Para el análisis de sobrevida, primero se hizo el análisis univariable para determinar el Hazard Ratio (HR) de cada variable utilizando el programa estadístico STATA 12. A continuación se muestra estos resultados.

ANÁLISIS UNIVARIABLE

Variables	Hazard Ratio	Error estándar	z	P> z	[Intervalo de Confianza 95%]
Grado de Resección	1.155128	.6105568	0.27	0.785	.4099368 3.25494
Edad	2.486722	1.00004	2.27	0.023	1.130615 5.469398
Sexo	1.776239	.6982518	1.46	0.144	.8220312 3.838085
Diámetro Tumoral	.894363	.5644209	-0.18	0.860	.2596161 3.081031
Elocuencia	.9699776	.6122038	-0.05	0.961	.2815294 3.341948
Característica Quística	2.681738	2.008734	1.32	0.188	.6177754 11.64131
Índice de Karnofsky	.3553868	.3680652	-1.00	0.318	.0466802 2.705636
Sintomatología	1.032707	.5395378	0.06	0.951	.3709086 2.875328
Déficit motor	1.621372	.8441709	0.93	0.353	.5843901 4.498447
Tiempo de enfermedad	1.777615	.9793977	1.04	0.296	.6037518 5.2338
Tratamiento Adyuvante	2.726895	1.535807	1.78	0.075	.9042018 8.223778
Tipo histológico	1.471702	.6018753	0.94	0.345	.6602495 3.280439

Luego se procedió a seleccionar las variables con mayor Hazard Ratio, es decir las que de alguna manera tiene mayor impacto en la sobrevida de los pacientes. Las variables seleccionadas fueron Tratamiento Adyuvante, Característica Quística, Edad, Tiempo de enfermedad y Sexo. Luego se hizo el análisis multivariable con éstas para determinar la interacción entre ellas y su impacto en la sobrevida.

ANALISIS MULTIVARIABLE

Variables	Hazard Ratio	Error estándar	z	P> z	[Intervalo de Confianza 95%]
Edad	.4053221	.3845432	-0.95	0.341	.06313 2.602345
Sexo	21.93746	28.24306	2.40	0.016	1.759216 273.5605
Característica Quística	33.11952	50.80944	2.28	0.023	1.637704 669.7807
Tiempo de enfermedad	17.0299	21.56349	2.24	0.025	1.423669 203.7113
Tratamiento Adyuvante	60.67945	99.51318	2.50	0.012	2.438297 1510.068

Como parte del análisis de sobrevida se obtuvo las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier con el mismo programa estadístico. Estas se muestran en las figura 7, 8,9 ,10 y 11.

FIGURA 7. Curva de supervivencia de los pacientes operados de glioma de alto grado

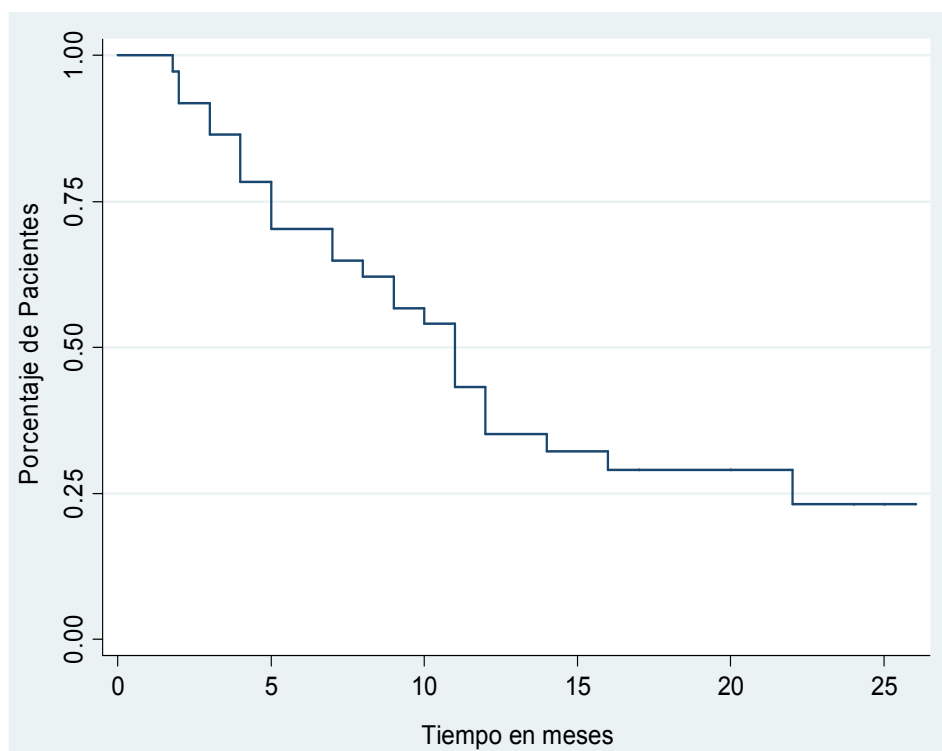


FIGURA 8. Curva de supervivencia por tipo anátomo-patológico

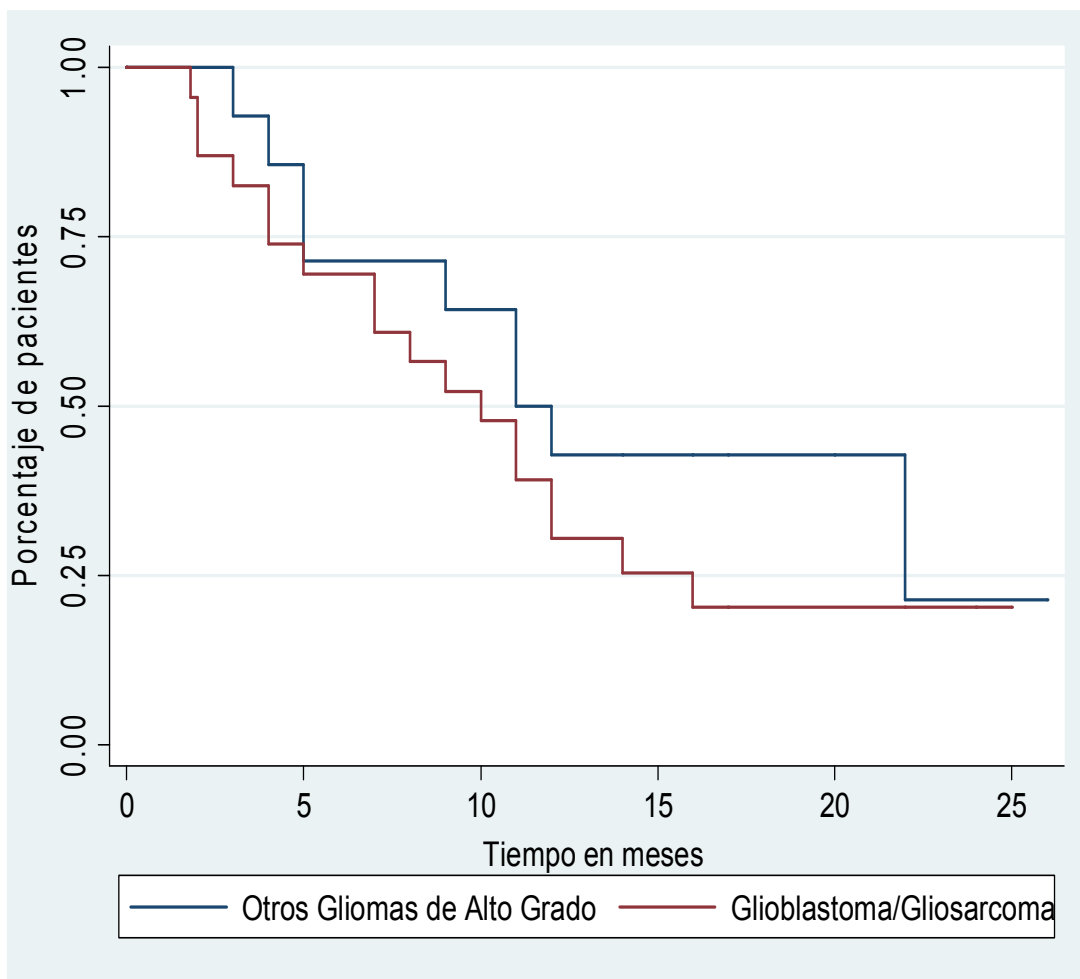


FIGURA 9. Curva de supervivencia por grado de resección quirúrgica

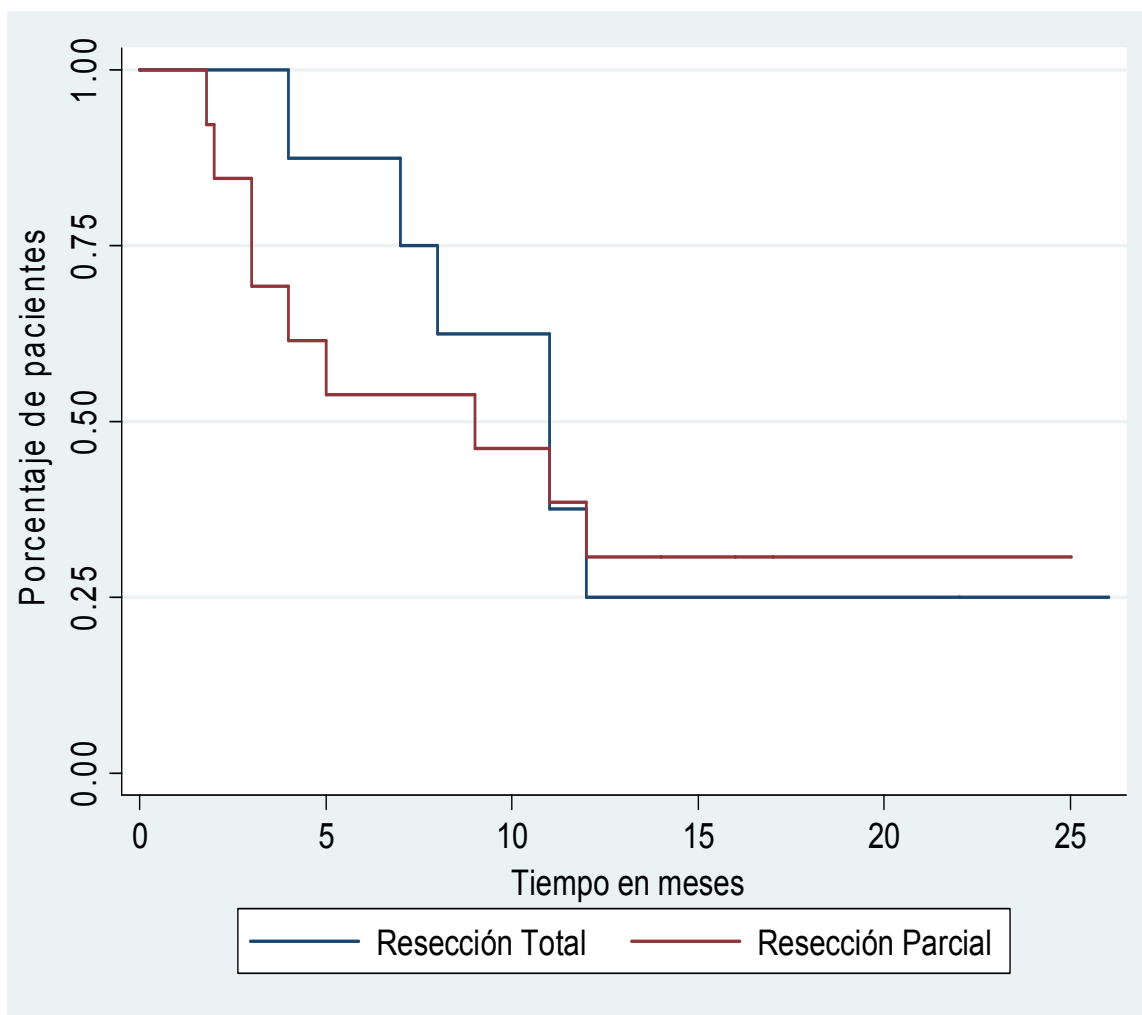


FIGURA 10.Curva de supervivencia entre el grupo que recibió el tratamiento adyuvante y el grupo que no lo recibió

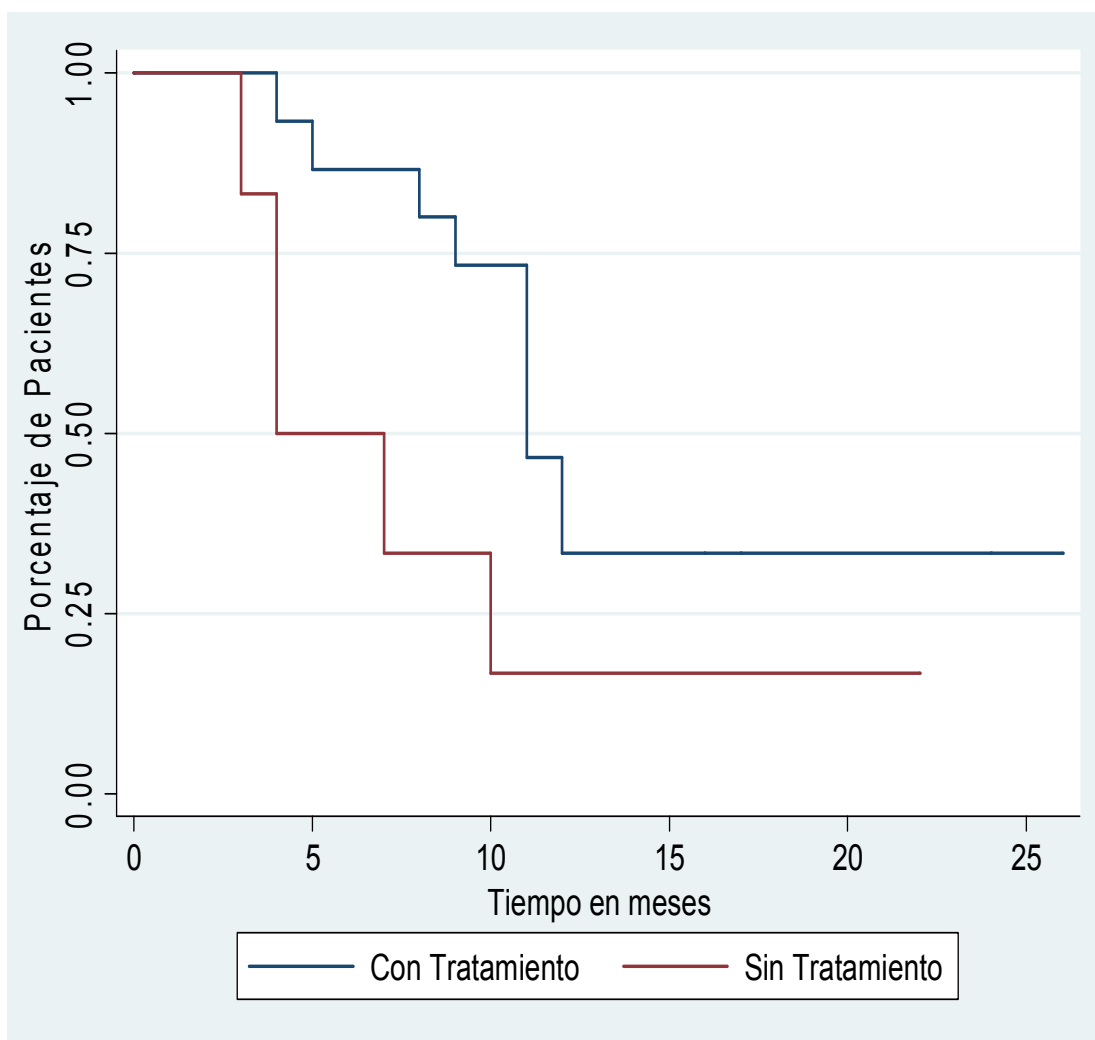
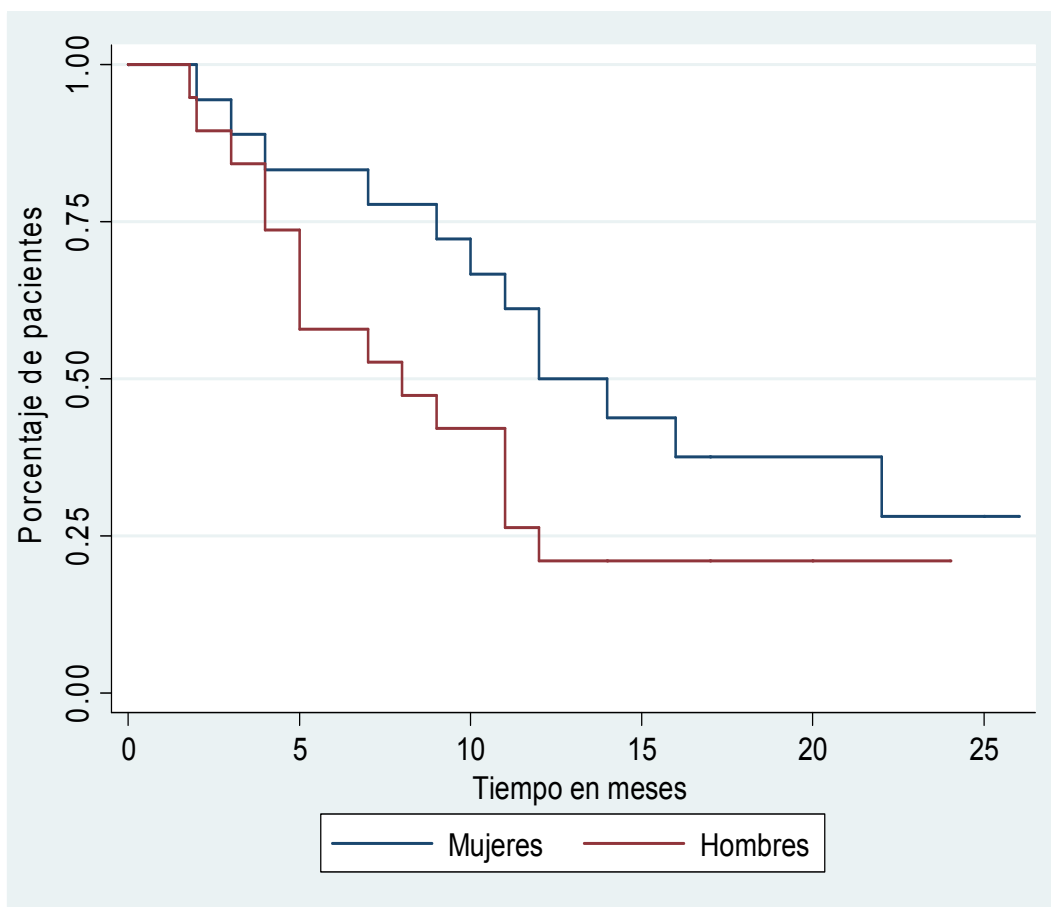


FIGURA 11. Curva de supervivencia por sexo



CAPITULO V: DISCUSIÓN

Fueron un total de 56 pacientes operados de gliomas de alto grado en el periodo 2011-2012. La media de sobrevida fue de 11.8 meses, siendo menor a la media de sobrevida de 14.6 meses logrado desde que se empezó a usar la radioterapia y la quimioterapia concomitante en otros países (19). La resección quirúrgica más el tratamiento adyuvante (radioterapia-temozolamida) ha logrado una sobrevida de 27.2% los dos años y del 9.8 % a los cinco años (17). El uso de nuevos agentes como talampanel, poly-ICLC y la cilengitida junto al tratamiento conocido (cirugía más radioterapia y temozolamida) ha incrementado la sobrevida media a 19.6 meses y la sobrevida a los dos años al 37% (20). En nuestra población de estudio la sobrevida a los dos años es menor al 25%. Hay factores que influyen en la menor sobrevida de nuestros pacientes como es el hecho de no contar con el uso del ácido 5-aminolevulínico en las cirugías la cual ayudaría a identificar la real extensión del tumor. Los gliomas de alto grado son de característica infiltrativa por lo que macroscópicamente el tejido cerebral se puede ver normal cuando realmente está infiltrado. Otro factor es el retraso en el inicio del tratamiento adyuvante, el cual se discutirá más adelante.

La mayoría de los pacientes fueron hombres con un 54%, la cual coincide con otras series (16). La edad media de nuestra población fue de 54.2 años con un rango desde los 14 años hasta los 82 años. El 64% de nuestros pacientes al momento de ser operados tenían más de 50 años. El tipo anátomo-patológico más frecuente fue el Glioblastoma Multiforme con un 66%, seguido por el Astrocitoma Grado III con un 25%. El 72.9% de pacientes con Glioblastoma Multiforme tenían una edad por encima de los 50 años mientras que el 61.1% de los pacientes con otros tipos de Gliomas de Alto Grado se encontraban entre los 30 y 65 años.

La localización más frecuente de los tumores operados fue frontal (51.7%) e izquierdo (51.7%). Gliomas de localización intraventricular o que comprometían sólo el cuerpo calloso fueron infrecuentes.

En nuestra población de estudio el principal antecedente fue el cardiovascular (Hipertensión Arterial) con un 36.3%; esto tiene relación con la prevalencia de la hipertensión arterial en la población en general de 28.6% y a la media de nuestra población de estudio que le correspondería un prevalencia del 30.4% (18). El antecedente tumoral (lipoma, nódulo tiroideo, sarcoma mandibular, cáncer de tiroides) fue de 12.1% al igual que el antecedente de traumatismo craneoencefálico.

La resección total, de acuerdo con las neuroimágenes pre y postoperatorias, se observó en un 38%. No hay diferencia en la sobrevida entre pacientes en donde se logró la resección total comparados con los pacientes que tuvieron una resección parcial, tal como lo muestra la curva de supervivencia de ambos (Figura 9). No hay diferencia

cuando en una curva de supervivencia de Kaplan-Meier las líneas se entrecruzan como en este caso. En el análisis univariable el HR del grado de resección (resección parcial vs resección total) fue de sólo 1.15, a pesar que es conocido que la resección total o casi total que implica remoción de más del 95% de la masa tumoral tiene un impacto determinante en la sobrevida de los pacientes (21,22).

La variable edad (edad >65 años vs edad ≤ 65 años) tuvo HR de 2.48, es decir tener mayor de 65 años tiene impacto en la sobrevida de nuestra población, lo que se corresponde con reportes previos donde los pacientes ancianos operados de gliomas de alto grado tienen menor sobrevida. Sin embargo, en el análisis multivariable queda relegado por otras variables.

La curva de supervivencia entre hombres y mujeres (Figura 11) muestra una menor sobrevida de los hombres. Esto se confirma con el Hazard Ratio de 21.9 obtenido en el análisis multivariable, evidenciando que el sexo masculino tiene impacto en la sobrevida de nuestra población.

En nuestro estudio el 15.3% de los tumores tuvieron un diámetro de 7cm. El análisis univariable mostró un HR sin significancia.

El 86.4% de los pacientes tuvieron un índice de Karnofsky de 60 o más. El HR obtenido para esta variable (Karnofsky de 50 o menos vs 60 o más) fue bajo.

El cuadro clínico de ingreso, variable SINTOMATOLOGIA, fue estudiada buscando algún impacto de ésta en la sobrevida de los pacientes, sin embargo, el HR fue bajo y sin significancia.

Se pensó que pacientes con tiempo de enfermedad mayor de un mes tenía impacto en la sobrevida, al calcularse el HR en el análisis multivariable este fue de 17 con significancia. En otras palabras tener un tiempo de enfermedad mayor a 1 mes al momento de ingreso al hospital tiene impacto en la sobrevida del paciente.

Al evaluar si un nuevo déficit motor postoperatorio o el empeoramiento de un déficit previo tenían un impacto en la sobrevida el HR obtenido fue bajo y sin significancia.

Cuando se evalúa la curva de sobrevida por tipo anátomo-patológico (Figura 8) se puede observar que no hay diferencias entre aquellos pacientes con Glioblastoma/Gliosarcoma operados de los que tienen otros tipos de glioma de alto grado, evidenciándose una discreta mayor sobrevida aproximadamente al año entre los pacientes con otros tipos de glioma de alto grado, la cual se empareja hacia el segundo año. En nuestro estudio el tipo anátomo-patológico no tiene un impacto en la sobrevida, como lo demuestra un HR de 1.4 sin significancia en el análisis univariable.

Al observar un glioma de tipo quístico en las neuroimágenes, da la impresión que la sintomatología se debe más al tamaño del quiste que a la generalmente pequeña masa tumoral en uno de sus paredes. Algunas series han encontrado mayor sobrevida y mayor tiempo para la recurrencia en aquellos pacientes operados de glioblastoma multiforme con componente quístico importante (23). Es por esta razón que comparamos en el análisis de sobrevida los pacientes con tumores sin componente quístico frente a los tumores con este componente. El HR en el análisis multivariable fue de 33, es decir, la no presencia del componente quístico tiene impacto negativo en la sobrevida.

El tratamiento adyuvante (quimioterapia, radioterapia) es fundamental para aumentar la sobrevida de los pacientes después de una cirugía de resección un glioma de alto grado. El tiempo promedio en que nuestros pacientes iniciaron la quimioterapia fue de 2.9 meses, el rango en que iniciaron la quimioterapia va desde 1 mes a 6 meses. Nuestros pacientes iniciaron la radioterapia en un promedio de 2.4 meses con un rango para el inicio de la radioterapia de 1 mes a 4 meses. Cabe indicar que la recomendación aceptada para el inicio de la radioterapia con quimioterapia concomitante es de 3 a 4 semanas después de la cirugía. El análisis de la variable tratamiento adyuvante (Los que no recibieron vs los que recibieron radioterapia y/o quimioterapia) en el análisis multivariable fue HR igual a 60 y en el univariable el HR fue igual a 2.7, los valores más altos entre las variables de estudio, haciendo que el no recibir tratamiento adyuvante después de la cirugía como el principal factor que impacta negativamente en la sobrevida de nuestros pacientes.

CAPITULO VI: LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de la presente tesis es el número de pacientes que finalmente fueron al análisis de sobrevida (37 pacientes). El análisis de sobrevida se hace con pacientes fallecidos, un menor número de éstos influye en el resultado de la regresión de COX o modelo de los riesgos proporcionales utilizado. Esto podría explicar por qué la variable EDAD fue la única variable donde se obtuvo una p menor de 0.05 y un intervalo de confianza que no abarcaba el valor 1 en el análisis univariable.

Otra limitación importante es no haber obtenido la totalidad de las placas de tomografía y resonancia magnética nuclear de los pacientes así como sólo el 67% de las historias clínicas. Algunos pacientes operados ingresan con placas particulares las cuales se las llevan al ser dados de alta.

El grado de resección fue determinado mediante la observación de las neuroimágenes pre y postoperatorias. Lo ideal es calcular el volumen del tumor, corte axial fase T2, usando el programa Leksell Gamma Plan Software, programa que carece el resonador de nuestro hospital. La resonancia postoperatoria debería hacerse dentro de las 48 horas porque después empieza un proceso inflamatorio que dificulta el cálculo del volumen tumoral. La forma de determinar el grado de resección por el autor no es el estándar, se hizo ante las dificultades tecnológicas. Queda la posibilidad de que el porcentaje para la resección total pueda ser menor o mayor a la encontrada, debido a que se pudo obviar masa tumoral residual y a que no se tiene el programa para el cálculo tumoral postoperatorio.

CAPITULO VII: CONCLUSIONES

La presente tesis constituye el primer estudio en el Perú donde se analiza el grado de resección quirúrgica que se realiza en nuestro medio y su impacto en la sobrevida de los pacientes operados de gliomas de alto grado. Además se evaluó otros factores y su influencia en la mayor o menor sobrevida de los pacientes.

Al finalizar el presente estudio, podemos concluir:

1. La resección total, bajo los criterios del autor, se logra en el 38% de los casos.
2. El grado de resección quirúrgica no influye en la sobrevida de los pacientes operados de glioma de alto grado en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo enero 2011- mayo 2012.
3. No recibir tratamiento adyuvante (radioterapia-quimioterapia) es el principal factor que influye negativamente en la sobrevida de los pacientes.
4. Otros factores que influyen negativamente en la sobrevida de la población de estudio es la ausencia de un componente quístico importante en el tumor, el sexo masculino y un tiempo de enfermedad al momento de ingreso mayor de 1 mes.
5. El tipo anátomo-patológico no influye en la sobrevida en nuestra población de estudio.
6. La media de sobrevida de los pacientes operados de glioma de alto grado en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins es de 11.8 meses.

CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFIA

1. David N, Louis M, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee WK, Burger PC et al :WHO Classification of tumours of the Central Nervous System ,IARC Press,4th edition,2007
2. Stummer W, Reulen H, Meinel T, et al: Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification and adjustment for bias. Neurosurgery 62:564-576,2008
3. Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M: Cytoreductive surgery for glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies : new arguments in an old discussion. Acta Neurochirurgica 153: 1211-8,2011
4. Wisoff J, Boyett J, Berger M, et al: Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas in childhood: a report of the Children's Cancer Group Trial No.CCG-945. Journal of Neurosurgery 89:52-59,1998
5. Stupp R, Mason W, Van den Bent M, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. The New England Journal of Medicine 352:987-996,2005
6. Liang Y, Diehn M, Watson N, et al: Gene expression profiling reveals molecularly and clinically distinct subtypes of glioblastoma multiforme. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 102: 5814-5819,2005
7. McLendon R, Friedman A, Bigner D, et al: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature 455:1061-1068,2008
8. Tate M, Aghi M: Biology of angiogenesis and invasion in glioma. Neurotherapeutics 6:447-457,2009
9. Jain R, Di Tomaso E, Duda D, Loeffler J et al: Angiogenesis in brain tumours. Nature Reviews Neuroscience 8:610-612,2007
10. Friedman H, Kerby T, Calvert H: Temozolomide and treatment of malignant glioma. Clinical Cancer Research 6:2585-5297,2000.
11. Stupp R, Gander M, Leyvraz S et al: Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumors. The Lancet Oncology 2: 552-560,2001
12. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R et al: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Journal of Clinical Oncology 17:2762-2771,1999

13. Van Rijn J, Heimans JJ, Van den Berg J et al: Survival of human glioma cells treated with various combinations of temozolomide and X-rays. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 47:779-784, 2000
14. Stewart LA: Chemotherapy in adult high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359:1011-1018, 2002
15. Bauman GS, Gaspar LE, Fisher BJ et al: A prospective study of short course radiotherapy in poor prognosis glioblastoma multiforme. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 29:835-839, 1994
16. Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A et al: Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *Clinical Article. Journal of Neurosurgery* 114:587-94, 2011
17. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ et al: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NICC trial. *The Lancet Oncology* 10:459-66, 2009
18. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA : Hypertension: trends in prevalence, incidence, and control. *Annual Review of Public Health* 27:465-90, 2006
19. Ataman F, Poortmans P, Stupp R, Fisher B, Mirimanoff RO: Quality assurance of the EORTC 26981/22981; NCIC CE3 intergroup trial on radiotherapy with or without temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma multiforme: the individual case review. *European Journal of Cancer* 40:17247-30, 2004
20. Grossman SA, Ye X, Piantadosi S, Desideri S, Nabors LB, Rosenfeld M : Survival of patients with newly diagnosed glioblastoma treated with radiation and temozolomide in research studies in the United States. *Clinical Cancer Research* 16:2443-9, 2010
21. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS: An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Neurosurgery* 115:3-8, 2011
22. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme : prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery* 95:190-8, 2001
23. Maldaun MV, Suki D, Lang FF et al: Cystic Glioblastoma Multiforme : survival outcomes in 22 cases. *Journal of Neurosurgery* 100:61-7, 2004

CAPITULO IX: ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre	Histología
Edad	
Sexo	
Karnoski Inicial	Karnoski Post
Síntomas Pre	
Comorbilidades	
Hallazgos radiográficos	Grado de Resección
Tamaño del tumor	Total
Localización	Parcial
Qué zona elocuente estaba	
Hemorragia	
Mortalidad Post Imn	
Déficit Post	
Se Fue a Casa:	
Tratamiento Adyuvante	
Radioterapia (dosis y cuando lo recibió)	
Quimioterapia	
Sobrevida	